ITEM 330 : ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

AINS = ensemble des médicaments symptomatiques à action rapide inhibiteurs de la synthèse de prostaglandine, par inhibition des cyclo-oxygénases (Cox).
- AINS classiques (non sélectifs) : **aspirine dose anti-inflammatoire** (**> 500 mg/j**), **ibuprofène, fénoprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac, flurbiprofène, acide méfénamique.**
- Inhibiteur sélectif de la Cox1 plaquettaire : **aspirine à dose anti-agrégante** (**≤ 300 mg/j**).
- Inhibiteur sélectif de la Cox2 : **célécoxib** (Celebrex®), **parécoxib** (Dynastat®), **étoricoxib** (Arcoxia®).
- Inhibiteur préférentiel de la Cox2 : **méloxicam.**

PHYSIOLOGIE

Prostaglandines = **éicosanoïdes** d'action locale, mais de distribution quasi-ubiquitaire.
- Synthèse à partir de l'**acide arachidonique**, issu des **phospholipides membranaires** grâce à la **Cox.**
- **Cox1** = rôle physiologique : . **Cytoprotection de la muqueuse gastrique.**
  . **Préservation de la fonction rénale.**
  . Production de **thromboxane A2** (vasoconstrictive et pro-agrégante) par les **plaquettes.**

-> Inhibition Cox1 : effet anti-agrégant mais EI digestifs (ulcères) et rénaux.
- **Cox2** = induite si inflammation : . **Fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire.**
  . En partie bénéfique : **fonction rénale, cicatrisation, ovulation**…
  . Synthèse de **prostacycline** (vasodilatatrice et antiagrégant) par les **cellules endothéliales** (perfusion rénale, protection vasculaire, cicatrisation).

-> Inhibition Cox2 : effet antipyrétique, anti-inflammatoire, antalgique, pas de rôle antiagrégant (voire prothrombotique), moins d'EI digestifs.

EFFETS

- **Action antipyrétique** (dose faible) : ↘ la fièvre, quelle qu'en soit l'origine (infectieuse, inflammatoire, néoplasique).
➞ Une diminution de température peut être observée même en l'absence de fièvre (à l'inverse du paracétamol).
- **Action antalgique** = **analgésique** (dose faible) :
. **Aigu** : douleur dentaire, post-opératoire, post-trauma, céphalée, migraines, colique néphrétique, dysménorrhée…
. **Chronique** : affection rhumatologique inflammatoire ou dégénérative, douleur néoplasique…
- **Action anti-agrégante** (dose faible) : tous les AINS interfèrent avec la fonction plaquettaire.
- **Action anti-inflammatoire** (dose forte) : principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, généralement à **posologie plus élevée** que l'effet antipyrétique et antalgique.

VOIES

- **Voie générale :** voie orale (très bonne biodisponibilité > 90 %), voie intramusculaire (en contexte d'urgence), voie intraveineuse (Kétoprofène surtout, max 72 h pour douleurs postop et colique néphrétique), voie rectale (biodisponibilté irrégulière, privilégier autres voies).
- **Voie locale** (gels ou pommades) : soulagement des douleurs liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, ou une arthrose de petites articulations ➞ risque d'hypersensibilité locale, voire générale (faible passage systémique).

PK

- **Résorption :** acide faible lipophile, pic plasmatique atteint en 30 minutes à 2 h, retardée par l'alimentation.
- **Diffusion** : **fixation forte à l'albumine > 90 %.**
- **Métabolisme hépatique** en métabolite inactif puis **élimination rénale** (majoritaire) ou **fécale.**

DEMI-VIE

Courte < 10 h		Intermédiaire 10-18 h	Longue > 24 h	Libération prolongée
- **Kétoprofène** Profénid®	- Flurbiprofène	- Sulindac	- Phénylbutazone	- **Indométacine**
- **Ibuprofène**	- Fénoprofène	- **Naproxène**	- Piroxicam	- **Kétoprofène LP**
- Acide niflumique	- Acide tiaprofénique	- Naproxène sodique	- Ténoxicam	- **Diclofénac LP**
- **Diclofénac** Voltarène®	- Alminoprofène	- Etodolac		
- Nimésulide		- Méloxicam		

EFFETS INDÉSIRABLES

Digestif

- Troubles digestifs fonctionnels (fréquent, résolutif à l'arrêt) : **dyspepsie**, **gastralgie**, **nausées**, **diarrhée.**
- **Œsophagite.**
- **Ulcère gastro-duodénal.**
- **Ulcération du grêle ou du côlon**, risque de complications (perforation, hémorragie)**.**
- **FdR de complication digestive grave :**
  . Posologie élevée ou association d'AINS.
  . Âge ≥ 65 ans.
  . Comorbidités sévères.
  . Antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie digestive haute.
  . Prise concomitante d'anticoagulant, corticoïdes, antiagrégant plaquettaire (aspirine faible dose, clopidogrel), ISRS.
  . Autres : infection à *H. pylori*, affection inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde), MICI active, ACTD de diverticulite.

Ulcère gastro-duodénal

- **Asymptomatique** dans 50 % des cas.
- **Symptomatique**, simple ou compliqué (hémorragie, perforation) : 2 à 4 cas/100 patients-années pour les AINS classiques, ↘ du risque de **50 %** avec les coxibs.

➞ Prescription associée d'**IPP** à demi-dose (ou **oméprazole** pleine dose) en cas de FdR.

Allergie

- **Allergie aux AINS : prurit, éruption, stomatite, rhinite, bronchospasme, asthme** et plus rarement **œdème de Quincke**, voire **choc anaphylactique**, **syndrome de Stevens-Johnson** ou **syndrome de Lyell.**

➞ **Syndrome de Widal** : asthme + polypose naso-sinusienne + allergie à l'aspirine.

	Rénal	- **IRA fonctionnelle** (↘ perfusion rénale avec ↘ DFG par ↘ synthèse de prostaglandine vasodilatatrice et vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule rénal) : surtout dans la 1re semaine de traitement, réversible à l'arrêt, principalement sur terrain prédisposé (sujet âgé, IRC, insuffisance cardiaque, déshydratation, régime sans sel, diurétique, IEC/ARA2, injection d'iode), dose-dépendante - **Rétention hydro-sodée** : OMI, HTA, décompensation d'insuffisance cardiaque. - **Néphropathie glomérulaire** (extra-membraneuse) : en moyenne après 6 mois de traitement, réversible à l'arrêt, possible IRC. - **Néphropathie tubulo-interstitielle allergique,** souvent précoce, mais possible NTI chronique avec IRC - **Hyporéninisme-hypoaldostéronisme** (sur IRC ou favorisée par les IEC) : **hyperkaliémie, hyponatrémie.**
	Cardio-vasculaire	- **Accident thrombotique artériel** (IDM, AVC) : surtout pour les coxibs, risque existant pour tous les AINS sauf aspirine à dose anti-agrégante (élevé pour le diclofénac, faible pour le naproxène), lors d'une prescription au long cours. - **HTA et rétention hydrosodée.** - **Insuffisance cardiaque** : surtout chez les sujets âgés, aux antécédents de cardiopathie. - Risque de TVP et EP.
	Gynéco-obstétrique	- **Risque tératogène** en début de grossesse : contre-indiqué au 1er trimestre (sauf aspirine à faible dose). - Risque en fin de grossesse : • **Activité tocolytique** (retard de l'accouchement). • Risque de **fermeture prématurée du canal artériel** et d'**insuffisance rénale fœtale/néonatale** à partir du 6e mois. - **Contre-indiqué en cas d'allaitement.** - **Diminution de la fertilité.**
	Autres	- Troubles neurosensoriels : **céphalées, vertiges, acouphènes**… - **Hépatite médicamenteuse allergique** ou **toxique.** - **Asthme** (effet de classe par dérivation du métabolisme vers les leucotriènes). - **Hémato :** anémie (sur saignement ++ mais parfois hémolytique).
CI	Absolue	- Allergie. - **Grossesse > 24 SA** (toute la grossesse pour les coxibs) et **allaitement** (sauf aspirine à dose anti-agrégante : autorisé). - **Insuffisance hépatique** ou **rénale** sévère (y compris topiques). - **Insuffisance cardiaque** sévère. - **Ulcère gastroduodénal** évolutif, **ulcère peptique** ou **saignement digestif récurrent** non exploré (≥ 2 épisodes). - Syndrome de Widal. - **Coagulopathie** constitutionnelle ou acquise. - Cardiopathie ischémique, AVC, AOMI, IC congestive (coxibs, diclofénac).
	Relative	- Antécédent d'ulcère gastroduodénal ou RGO sévère. - Néphropathie ou insuffisance rénale (y compris formes topiques). - Infection active. - Âge **> 70 ans.** - Asthme. - MICI. - AVK, antiagrégant plaquettaire. - IEC, ARA 2 (risque rénal et d'hyperkaliémie). - ISRS (risque d'hémorragie digestive). - Lithium (risque d'augmentation de la lithiémie), digoxine, aminoglycosides. - Méthotrexate forte dose (risque de toxicité hématologique). - Éruption fébrile de l'enfant (varicelle, grippe : risque de syndrome de Reye).

<table>
<tr><td rowspan="4">MODALITÉS DE PRESCRIPTION</td><td colspan="2">➔ Choix de l'AINS : selon le profil de sécurité d'emploi et les facteurs de risque individuels du patient.
- Évaluation personnalisée de la balance bénéfice-risque +++, envisager des alternatives.
- En cure courte pour le traitement des douleurs aiguës, posologie la plus faible possible.
- Posologie antalgique inférieure à la posologie anti-inflammatoire.</td></tr>
<tr><td>Indications</td><td>= Surtout douleurs, fièvre et inflammation.
- Douleurs aiguës : post-traumatiques, douleurs dentaires, postopératoires, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologies ORL.
- Douleurs chroniques : affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques.
- Inflammation (posologies supérieures) : accès aigus microcristallins, pathologies abarticulaires, douleurs rachidiennes et radiculaires et rhumatismes inflammatoires chroniques.
- AINS hors liste (faiblement dosés, sans ordonnance) : traitement symptomatique des affections douloureuses ou fébriles en automédication.
- AINS de liste II : traumatologie (entorse), ORL et stomatologie (sinusite, otite, douleur dentaire), gynécologie (dysménorrhée primitive, ménorragie fonctionnelle), urologie (colique néphrétique), états fébriles.
- Autres AINS de liste I : affections rhumatologiques douloureuses ou invalidantes (rhumatisme inflammatoire aigu ou chronique, arthrose, tendinite, bursite, radiculalgie aiguë).
- Phénylbutazone (liste I) : accès microcristallins, poussées aiguës de rhumatismes articulaires (durée < 7 jours), spondylarthropathie inflammatoire après échec d'autres AINS ➔ peu prescrit en pratique.</td></tr>
<tr><td>Précautions</td><td>- Dose et durée minimale.
- Patient à risque digestif (cf. supra) : coxib ou association à un IPP (lansoprazole, oméprazole) ou au misoprostol (prostaglandine de synthèse).
- <u>Chez l'enfant</u> :
• Adolescent > 15 ans : AINS destinés aux adultes.
• Nourrisson : aspirine, dose à adapter au poids, à éviter si infection (varicelle, grippe).
• Enfant > 3 à 4 ans : ibuprofène et acide tiaprofénique, dose à adapter au poids.
- Patients à risque cardio-vasculaire : éviter les AINS de préférence.
- Information du patient sur les risques encourus, notamment en cas d'auto-médication.
- Arrêter le traitement et consulter si : signes d'alertes digestifs, rénaux (oligurie, prise de poids rapide) ou cutanéo-muqueux.</td></tr>
<tr><td>Interactions médicamenteuses</td><td><u>Risque hémorragique</u> (digestif ++) :
- Ne pas associer deux AINS.
- Anticoagulants oraux (C-I : asso Piroxicam et Aspirine à dose anti-inflammatoires, autres associations déconseillées).
- Antiagrégants plaquettaires (ne pas arrêter le traitement antiagrégant si prescription d'AINS nécessaire).
- ISRS.
- Corticoïdes (augmente le risque d'ulcère).
<u>Risque rénal/métabolique</u> :
- IEC, ARA2, diurétiques : risque d'IRA.
- Digoxine, Lithium, Aminoglycosides, Méthotrexate forte dose : diminution de l'excrétion rénale par AINS ➔ risque de toxicité du médicament.
- Médicaments hyperkaliémiants.</td></tr>
<tr><td>Surveillance</td><td>- Clinique : PA, épigastralgie, symptômes digestifs, manifestations cutanées (souvent durant le 1er mois), infections, poids, œdèmes.
- Contrôle dans les jours suivant l'introduction : INR si AVK, PA si antihypertenseur, lithémie, créatininémie et diurèse si risque rénal, état cardio-pulmonaire si insuffisant cardiaque, bilan hépatique.</td></tr>
</table>